

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 103 28 036.7

**Anmeldetag:** 19. Juni 2003

**Anmelder/Inhaber:** SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin/DE

**Bezeichnung:** VEGFR-2 und VEGFR-3 inhibitorische  
Anthranylamidpyridine

**IPC:** C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der  
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 26. September 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag



2

## Zusammenfassung

Es werden VEGFR-2 und VEGFR-3 inhibitorische Anthranylamidpyridinamide, deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von

5 Erkrankungen, die durch persistente Angiogenese ausgelöst werden sowie Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindungen beschrieben. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind verwendbar als, bzw. bei Tumor- oder Metastasenwachstum, Psoriasis, Kaposi Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-

10 induzierte Restenose, Endometriose, Crohns disease, Hodgkins disease, Leukämie, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome,

15 Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, als Immunsuppressiva, als Unterstützung bei der

20 narbenfreien Wundheilung, Altersflecken und Kontaktdermatitis. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls verwendbar als VEGFR-3 Inhibitoren bei der Lymphangiogenese.

## **VEGFR-2 und VEGFR-3 inhibitorisch Anthranylamidpyridine**

Die Erfindung betrifft VEGFR-2 und VEGFR-3 inhibitorische Anthranylamidpyridine, deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente Angiogenese ausgelöst werden sowie  
5 Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindungen.

Persistente Angiogenese kann die Ursache oder Voraussetzung für verschiedene Erkrankungen wie Tumor- oder Metastasenwachstum, Psoriasis,  
10 Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen,  
15 wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen und Arteriosklerose sein oder zu einer Verschlimmerung dieser Erkrankungen führen.

Die persistente Angiogenese wird durch den Faktor VEGF über seinen Rezeptor induziert. Damit VEGF diese Wirkung entfalten kann ist es nötig, daß  
20 VEGF am Rezeptor bindet und eine Tyrosinphosphorylierung hervorgerufen wird.

Eine direkte oder indirekte Inhibition des VEGF-Rezeptors (VEGF = vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) kann zur Behandlung derartiger Erkrankungen  
25 und anderer VEGF-induzierter pathologischer Angiogenese und vaskularer permeabler Bedingungen, wie Tumor-Vaskularisierung, verwendet werden. Beispielsweise ist bekannt, daß durch lösliche Rezeptoren und Antikörper gegen VEGF das Wachstum von Tumoren gehemmt werden kann.

30 Aus der WO 00/27820 (z. B. Beispiel 38) sind Anthranylamidpyridone bekannt, die als Arzneimittel zur Behandlung von Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische

Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, zum Einsatz kommen.

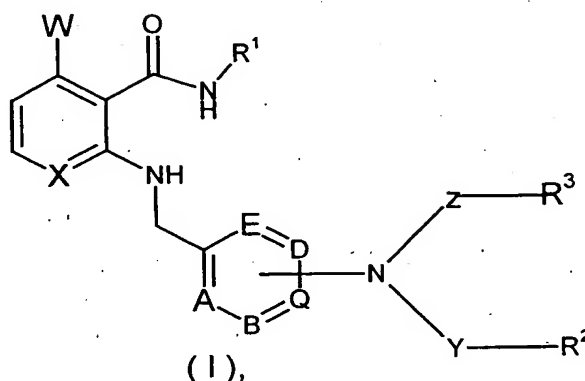
Die aus der WO 00/27820 bekannten Verbindungen sind in den angegebenen Indikationen zwar allgemein wirksam, aber ihre Wirksamkeit ist schwach ausgeprägt.

Ferner sind aus der WO 00/27819 (Beispiel 2.54) Anthranylsäureamide bekannt, die zwar gut wirksam sind, aber auch eine gute Inhibition des Cytochrom P 450 Isoenzym 3A4 aufweisen. Das Cytochrom P 450 Isoenzym 3A4 ist eines der wesentlichen metabolischen Enzyme, über das Arzneimittel abgebaut werden. Eine Inhibition dieses Isoenzym führt zu unerwünschten Arzneimittelwechselwirkungen, insbesondere bei multimorbiden (mehrfach erkrankten) Patienten. Ferner besteht das Problem, daß bei einer Kombinationstherapie mit anderen Medikamenten eine erhöhte Toxizität auftritt, die aus der Hemmung des Abbaus der Verbindungen und der damit verbundenen zu hohen Serumspiegel resultiert.

Es besteht daher der Wunsch nach Wirkstoffen, die einerseits wirksam und andererseits besser verträglich sind, bzw. keine unerwünschten Nebenwirkungen aufweisen.

Es besteht daher ein Wunsch nach einerseits wirksameren und andererseits verträglicheren Verbindungen.

Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I,



in der

X für CH oder N steht,

W für Wasserstoff oder Fluor steht,

10 A, B, D,

E und Q jeweils unabhängig voneinander für ein Stickstoff- oder Kohlenstoff-Atom stehen, wobei im Ring nur maximal zwei Stickstoffatome vorhanden sein können,

15 R¹ für Aryl oder Heteroaryl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, Aralkyloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkoxy, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, Cyano-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl oder mit der Gruppe =O, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> oder -OR<sup>5</sup> substituiert sein kann, wobei das C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl gegebenenfalls auch mit der Gruppe -OR<sup>5</sup> oder -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiert sein kann,

20 Y und Z jeweils unabhängig voneinander für eine Bindung oder für die Gruppe =CO, =CS oder =SO<sub>2</sub> stehen,

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für die Gruppe -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -COR<sup>11</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkoxy, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl

25

oder mit der Gruppe  $-NR^7R^8$ ,  $-OR^5$ ,  $-C_1-C_6\text{-Alkyl-OR}^5$ ,  $-SR^4$ ,  $-SOR^4$  oder  $-SO_2R^6$  substituiertes  $C_1-C_6\text{-Alkyl}$ ,  $C_3-C_{10}\text{-Cycloalkyl}$ ,  $C_3-C_6\text{-Cycloalkenyl}$ , Aryl oder Heteroaryl stehen, oder

- 5  $R^2, R^3, Y$  und Z gemeinsam mit dem Stickstoff-Atom einen 3-8 gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ring bilden, der gegebenenfalls weitere Heteroatome im Ring enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano,  $C_1-C_{12}\text{-Alkyl}$ ,  $C_1-C_{12}\text{-Alkoxy}$ , Halo- $C_1-C_6\text{-Alkyl}$ , Hydroxy- $C_1-C_6\text{-alkyl}$  oder mit der Gruppe  $=O$ ,  $-OR^5$ ,  $-SR^4$ ,  $-SOR^4$  oder  $-SO_2R^6$  substituiert sein kann,
- 10  $R^4$  für  $C_1-C_{12}\text{-Alkyl}$ , Aryl oder Heteroaryl steht,
- $R^5$  für Wasserstoff,  $C_1-C_{12}\text{-Alkyl}$ ,  $C_3-C_{10}\text{-Cycloalkyl}$ ,  $C_1-C_{12}\text{-Alkoxy}$ , Halo- $C_1-C_{12}\text{-Alkyl}$  oder Halo- $C_3-C_6\text{-Cycloalkyl}$  steht,
- 15  $R^6$  für Wasserstoff,  $C_1-C_{12}\text{-Alkyl}$ , Halo- $C_1-C_{12}\text{-alkyl}$ , Aryl oder Heteroaryl oder für die Gruppe  $-NR^9R^{10}$  steht, wobei das Aryl oder Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit  $C_1-C_{12}\text{-Alkyl}$ ,  $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$ , Halogen oder Halo- $C_1-C_6\text{-alkoxy}$  substituiert sein kann,
- 20  $R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder  $C_1-C_{12}\text{-Alkyl}$  stehen, und
- $R^9$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff,  $C_1-C_6\text{-Alkyl}$ ,  $C_2-C_6\text{-Alkenyl}$ , Aryl,  $C_3-C_8\text{-Cycloalkyl}$  oder für die Gruppe  $-CONR^7R^8$ , oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Aryl, Morpholino, Hydroxy, Halogen oder  $C_1-C_{12}\text{-Alkoxy}$  substituiertes  $C_1-C_{12}\text{-Alkyl}$  stehen, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit  $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$  oder Halo- $C_1-C_6\text{-alkyl}$  substituiert sein kann, oder
- 25  $R^9$  und  $R^{10}$  gemeinsam einen 5-8-gliedrigen Ring bilden, der weitere Heteroatome enthalten kann, und
- 30

R<sup>11</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, Phenyl, Pyridyl, Biphenyl oder Naphthyl steht, wobei das Phenyl selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl substituiert sein kann, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Tautomeren und Salze verbesserte Eigenschaften aufweisen d. h. eine gute Wirksamkeit bei gleichzeitig geringerer CYP450 3A4 Inhibition aufweisen.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen verhindern eine Tyrosin-phosphorylierung bzw. stoppen die persistente Angiogenese und damit das Wachstum und ein Ausbreiten von Tumoren, wobei sie sich insbesondere durch eine geringere Inhibition von Isoformen des Cytochroms P 450 (3A4) auszeichnen.

15 Die Medikation mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kann daher auch ohne Rücksicht auf begleitend verabreichte Arzneimittel, die über diese Isoformen abgebaut werden, risikolos erfolgen.

20 Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, Pentyl, Isopentyl oder Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl zu verstehen.

25 Unter Alkoxy ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest, wie beispielsweise Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy, Isopropyloxy, Butyloxy, Isobutyloxy, sek. Butyloxy, Pentyloxy, Isopentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy, Octyloxy, Nonyloxy, Decyloxy, Undecyloxy oder Dodecyloxy zu verstehen.

30 Unter Cycloalkyl sind monocyclische Alkylringe wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder

Cyclodecyl, aber auch bicyclische Ringe oder tricyclische Ringe wie zum Beispiel Adamantanyl zu verstehen.

Die Cycloalkylreste können anstelle der Kohlenstoffatome ein oder mehrere Heteroatome, wie Sauerstoff, Schwefel und/ oder Stickstoff enthalten. Bevozugt sind solche Heterocycloalkyle mit 3 bis 8 Ringatomen.

Unter Cycloalkenyl ist jeweils Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclononenyl oder Cyclodecenyl zu verstehen, wobei die Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den Einfachbindungen erfolgen kann.

Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

Unter Halo-Alkyl, Halo-Alkoxy, etc. ist zu verstehen, daß das Alkyl, Alkoxy, etc. ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen substituiert ist.

Unter Alkenyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkenyl-Rest zu verstehen, der 2 - 6, bevorzugt 4 - 6 C-Atome enthält. Beispielsweise seien die folgenden Reste genannt: Vinyl, Propen-1-yl, Propen-2-yl, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-2-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methyl-prop-2-en-1-yl, 2-Methyl-prop-1-en-1-yl, But-1-en-3-yl, But-3-en-1-yl, Allyl.

Der Arylrest umfaßt jeweils 3 - 12 Kohlenstoffatome und kann jeweils benzokondensiert sein.

Beispielsweise seien genannt: Cyclopropenyl, Cyclopentadienyl, Phenyl, Tropy, Cyclooctadienyl, Indenyl, Naphthyl, Azulenyl, Biphenyl, Fluorenyl, Anthracenyl etc.

Der Heteroarylrest umfaßt jeweils 3 - 16 Ringatome und kann anstelle des Kohlenstoffs ein- oder mehrere, gleiche oder verschiedene Heteroatome, wie



9

Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel im Ring enthalten, und kann mono-, bi- oder tricyclisch sein, und kann zusätzlich jeweils benzokondensiert sein.

Beispielsweise seien genannt:

- 5 Thienyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, etc. und Benzoderivate davon, wie z. B. Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Indolyl, Isoindolyl, etc.; oder Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, etc. und Benzoderivate davon, wie z. B. Chinolyl, Isochinolyl, etc.; oder
- 10 Azocinyl, Indolizinyll, Purinyl, etc. und Benzoderivate davon; oder Chinolinyl, Isochinolinyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl, Chinoxalinyl, Naphthyridinyl, Pteridinyl, Carbazolyl, Acridinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxazinyl, Xanthenyl, Oxepinyl, etc.

- 15 Der Heteroarylrest kann jeweils benzokondensiert sein. Beispielsweise seien als 5-Ringheteroaromaten genannt: Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol, Imidazol, Pyrazol und Benzoderivate davon und als 6-Ring-Heteroaromaten Pyridin, Pyrimidin, Triazin, Chinolin, Isochinolin und Benzoderivate.

- 20 Unter Heteroatomen sind Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefel-Atome zu verstehen.

- 25 Unter einem 3 bis 8 gliedrigen Ring in der Bedeutung von  $R^2$ ,  $R^3$ , Y und Z, der gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildet wird, sind  $C_3$ - $C_8$ -Cycloheteroalkyle und  $C_3$ - $C_8$ -Heteroaryle zu verstehen.

- Ist eine saure Funktion enthalten, sind als Salze die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Basen geeignet wie beispielsweise die
- 30 gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-glukamin, Ethylglukamin, Lysin, 1,6-Hexadiamin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-

Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol.

Ist eine basische Funktion enthalten sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Fumarsäure u.a.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I beinhalten auch die möglichen tautomeren Formen und umfassen die E- oder Z-Isomeren oder, falls ein chirales Zentrum vorhanden ist, auch die Racemate und Enantiomeren.

Als interessant haben sich solche Verbindungen der allgemeinen Formel I erwiesen, in der

- |    |   |  |
|----|---|--|
| 15 | X<br>W<br>A, B, D,<br>E und Q<br>R <sup>1</sup> | für CH steht,<br>für Wasserstoff steht,<br><br>als Ring gemeinsam für Pyridyl steht,<br>für Aryl oder Heteroaryl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl, C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> -Cycloalkyl, C <sub>4</sub> -C <sub>6</sub> -Alkenyl, C <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> -Alkynyl, Aralkyloxy, C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkoxy, Halo-C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -alkyl, Cyano-C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -alkyl oder mit der Gruppe =O, -SO <sub>2</sub> R <sup>6</sup> oder -OR <sup>5</sup> substituiert sein kann, wobei das C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl gegebenenfalls auch mit der Gruppe -OR <sup>5</sup> oder -NR <sup>9</sup> R <sup>10</sup> substituiert sein kann,  |
| 25 | Y und Z<br>R <sup>2</sup> und R <sup>3</sup>    | jeweils unabhängig voneinander für eine Bindung stehen,<br>unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für die Gruppe -CONR <sup>9</sup> R <sup>10</sup> , -SO <sub>2</sub> R <sup>6</sup> , -COR <sup>11</sup> , -COC <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl, -NR <sup>9</sup> R <sup>10</sup> oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl, C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkoxy, Hydroxy-C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl, Halo-C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl oder mit der Gruppe -NR <sup>7</sup> R <sup>8</sup> , -OR <sup>5</sup> , C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl-OR <sup>5</sup> , -SR <sup>4</sup> , -SOR <sup>4</sup> oder -SO <sub>2</sub> R <sup>6</sup> substituiertes C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl, C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> -Cycloalkyl, C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> -Cycloalkenyl, Aryl oder Heteroaryl stehen, oder |

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Y

und Z

gemeinsam mit dem Stickstoff-Atom einen 3-8 gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ring bilden, der gegebenenfalls weitere Heteroatome im Ring enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkoxy, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl oder mit der Gruppe =O, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SOR<sup>4</sup> oder -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> substituiert sein kann,

R<sup>4</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Aryl oder Heteroaryl steht,

R<sup>5</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl oder Halo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl steht,

R<sup>6</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Aryl, Heteroaryl oder für die Gruppe -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> steht, wobei das Aryl oder Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Halogen oder Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxy substituiert sein kann,

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl stehen,

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, Aryl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl oder für die Gruppe -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Aryl, Morpholino, Hydroxy, Halogen oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl stehen, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl substituiert sein kann, und

R<sup>11</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, Phenyl, Pyridyl, Biphenyl oder Naphthyl steht, wobei das Phenyl selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl substituiert sein kann, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Tautomeren und Salze.

Von besonderem Interesse sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I,  
in der

X für CH steht,  
W für Wasserstoff steht,

5 A, B, D,  
E und Q als Ring gemeinsam für Pyridyl steht,  
R<sup>1</sup> für Phenyl, Chinoliny, Isochinoliny oder Indazolyl steht, welches  
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit  
Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkiny, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Halo-  
10 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl oder Cyano-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl substituiert sein kann, wobei  
das C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl gegebenenfalls auch mit der Gruppe -OR<sup>5</sup> oder -  
NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiert sein kann,

Y und Z jeweils unabhängig voneinander für eine Bindung oder für die  
Gruppe =CO stehen,

15 R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für die Gruppe  
-CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -COR<sup>11</sup>, -COC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> oder für  
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit  
der Gruppe -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> oder -OR<sup>5</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder  
Phenyl stehen, oder

20 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Y  
und Z gemeinsam mit dem Stickstoff-Atom einen 3-8 gliedrigen  
gesättigten oder ungesättigten Ring bilden, der gegebenenfalls  
weitere Heteroatome im Ring enthalten kann und gegebenenfalls  
ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano,  
25 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkoxy, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl  
oder mit der Gruppe =O, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SOR<sup>4</sup> oder -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>  
substituiert sein kann,

R<sup>5</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht,

R<sup>6</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Phenyl, Benzyl,  
30 Thiophenyl oder Pyridyl steht, wobei das Phenyl, Benzyl,  
Thiophenyl und Pyridyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach,

gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Halogen oder Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy substituiert sein kann,

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl stehen,

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, Phenyl, Biphenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, Naphthyl oder für die Gruppe -CON<sup>7</sup>R<sup>8</sup> oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Phenyl, Morpholino, Hydroxy, Halogen oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl stehen, wobei das Phenyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl substituiert sein kann, und

R<sup>11</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, Phenyl, Pyridyl, Biphenyl oder Naphthyl steht, wobei das Phenyl selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl substituiert sein kann, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Tautomeren und Salze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie deren physiologisch verträglichen Salze verhindern eine Tyrosinphosphorylierung bzw. stoppen die persistente Angiogenese und damit das Wachstum und ein Ausbreiten von Tumoren, wobei sie sich insbesondere durch eine geringere Inhibition von Isoformen des Cytochroms P 450 (3A4) auszeichnen. Die Medikation mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kann daher auch ohne Rücksicht auf begleitend verabreichte Arzneimittel, die über diese Isoformen abgebaut werden, risikolos erfolgen.

Die Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Salze sind auf Grund ihrer inhibitorischen Aktivität in Bezug auf Phosphorylierung des VEGF-Rezeptors als Arzneimittel verwendbar. Auf Grund ihres Wirkprofils eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von

Erkrankungen, die durch eine persistente Angiogenese hervorgerufen oder gefördert werden.

Da die Verbindungen der Formel I als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT identifiziert werden, eignen sie sich insbesondere zur Behandlung von solchen Krankheiten, die durch die über den VEGF-Rezeptor ausgelöste persistente Angiogenese oder eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität hervorgerufen oder gefördert werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Arzneimittel zur Behandlung von Tumoren bzw. deren Verwendung.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können entweder alleine oder in Formulierung als Arzneimittel zur Behandlung von Tumor- oder Metastasenwachstum, Psoriasis, Kaposi Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Endometriose, Crohns disease, Hodgkins disease, Leukämie, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, als Immunsuppressiva, zur Unterstützung der narbenfreien Wundheilung, bei Altersflecken und bei Kontaktdermatitis zum Einsatz kommen.

Bei der Behandlung von Verletzungen des Nervengewebes kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen eine schnelle Narbenbildung an den Verletzungsstellen verhindert werden, d. h. es wird verhindert, daß die  
5 Narbenbildung eintritt, bevor die Axone wieder Verbindung miteinander aufnehmen. Damit würde eine Rekonstruktion der Nervenverbindungen erleichtert.

10 Ferner kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen die Ascites-Bildung bei Patienten unterdrückt werden. Ebenso lassen sich VEGF bedingte Ödeme unterdrücken.

Die Lymphangiogenese spielt eine wichtige Rolle bei der lymphogenen Metastasierung (Karpanen, T. et al., Cancere Res. 2001 Mar 1, 61(5): 1786-90,  
15 Veikkola T. et al., EMBO J. 2001, Mar 15; 20 (6): 1223-31).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen nun ebenfalls hervorragende Wirkung als VEGFR Kinase 3 - Inhibitoren und eignen sich daher auch als wirksame Inhibitoren der Lymphangiogenese.

20 Durch eine Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen wird nicht nur eine Reduzierung der Größenentwicklung von Metastasen, sondern auch eine Verringerung der Anzahl der Metastasen erreicht.

Derartige Arzneimittel, deren Formulierungen und Verwendungen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

25

Die Erfindung betrifft somit ferner die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung als, bzw. zur Behandlung von Tumor- oder Metastasenwachstum, Psoriasis, Kaposi Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-induzierte Restenose,  
30 Endometrioide, Crohns disease, Hodgkins disease, Leukämie, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie

Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, als Immunsuppressiva, als Unterstützung bei der narbenfreien Wundheilung, bei Altersflecken und bei Kontaktdermatitis.

10

Ferner kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen die Ascites-Bildung bei Patienten unterdrückt werden. Ebenso lassen sich VEGF bedingte Ödeme unterdrücken.

15

Zur Verwendung der Verbindungen der Formel I als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke,

20

Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel

25

oder Emulgatoren, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.

Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

30

Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch



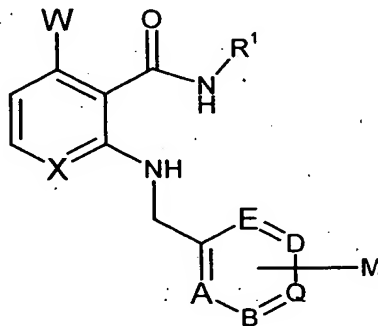
Mischungen davon sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff oder bei Bedarf ein oder mehrere Geschmacksstoffe beigefügt ist.

Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5-1000 mg, vorzugsweise 50-200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

Die oben beschriebenen Formulierungen und Darreichungsformen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

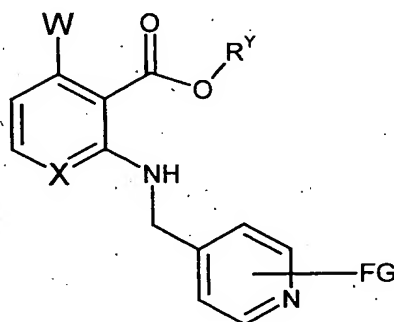
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach an sich bekannten Methoden. Beispielsweise gelangt man zu Verbindungen der allgemeinen Formel I dadurch, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II,



( II ),

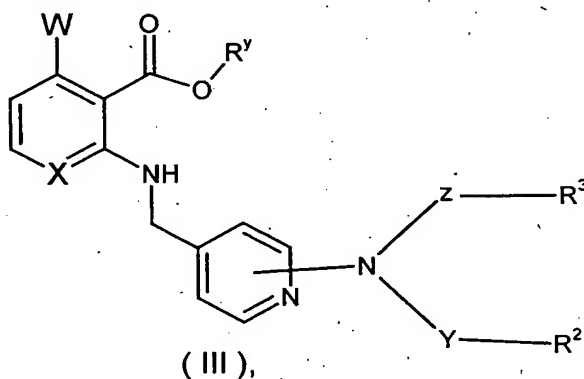
in der A, B, D, E, Q, W, X und R<sup>1</sup> die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und M für Halogen steht, zunächst in ein Amin überführt und anschliessend acyliert oder M durch eine NHCOR<sup>1</sup>-Gruppe substituiert.

- 5 Ferner gelangt man zu Verbindungen der allgemeinen Formel I auch dadurch, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel IIa,



( IIa ),

- 10 in der R<sup>y</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder Wasserstoff steht und FG eine Fluchtgruppe wie z.B. Halogen, O-Triflat, O-Mesylat, O-Tosylat oder Sulfon bedeutet, zunächst in ein Amid überführt und anschliessend die Fluchtgruppe durch eine N(Y-R<sup>2</sup>)-R<sup>3</sup>-Gruppe substituiert, oder eine Verbindung III



( III ),

15

in der R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Y und Z die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und R<sup>y</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder Wasserstoff steht, zunächst verseift und dann in das Amid überführt.

Die Amidbildung erfolgt nach literaturbekannten Methoden.

Zur Amidbildung kann man von einem entsprechenden Ester ausgehen. Der Ester wird nach J. Org. Chem. 1995, 8414 mit Aluminiumtrimethyl und dem entsprechenden Amin in Lösungsmitteln wie Toluol bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umgesetzt. Enthält das Molekül zwei Estergruppen, werden beide in das gleiche Amid überführt. Statt Aluminiumtrimethyl kann man auch Natriumhexamethyldisilazid verwenden.

Zur Amidbildung stehen aber auch alle aus der Peptidchemie bekannten Verfahren zur Verfügung. Beispielsweise kann die entsprechende Säure in aprotischen polaren Lösungsmitteln wie zum Beispiel Dimethylformamid über eine aktiviertes Säurederivat, zum Beispiel erhältlich mit Hydroxybenzotriazol und einem Carbodiimid wie zum Beispiel Diisopropylcarbodiimid, bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei 80°C mit dem Amin umgesetzt werden. Man kann die Reaktion zwischen Carbonsäure und Amin aber auch durch Aktivierungsreagenzien wie HATU ( N-Dimethylamino-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]pyridin-1-ylmethylen]-N-methylmethanaminium hexafluorophosphat-N-oxid ) herbeiführen, wobei polare aprotische Lösungsmittel wie zum Beispiel Dimethylformamid sich für die Reaktion eignen. Der Zusatz einer Base wie N-Methylmorpholin ist nötig. Die Reaktion läuft bei Temperaturen von 0-100°C ab, wobei vorzugsweise bei Raumtemperatur gearbeitet wird, in manchen Fällen ein Erwärmen aber unabdingbar ist. Für die Amidbildung kann auch das Verfahren über das Säurehalogenid, das gemischte Säureanhydrid, Imidazolid oder Azid eingesetzt werden. Ein vorheriger Schutz einer zusätzlichen Aminogruppe beispielsweise als Amid ist nicht in allen Fällen erforderlich, kann die Reaktion aber günstig beeinflussen.

Im Fall von Bissäurechloriden können cyclische Verbindungen entstehen. Auch bei Halogensäurehalogeniden können cyclische Verbindungen entstehen. Der Ringschluss wird dann gegebenenfalls durch Zufügen einer starken Base, wie

zum Beispiel Natriumalkoholaten, vollzogen. Analoges gilt für die Sulfonsäurehalogenide, wobei auch Doppelsulfonierungen eintreten können.

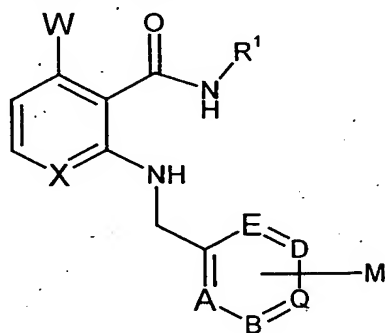
Die Harnstoffe erzeugt man aus Aminoverbindungen durch Umsetzung mit Isocyanaten. Inerte Lösungsmittel wie Methylenchlorid oder auch Dimethylformamid bei Temperaturen von Raumtemperatur bis 100°C, vorzugsweise bei 60°C. Druck ist für die Reaktion günstig.

Die Umsetzung von Halogenpyridinen mit Amiden erfolgt unter Katalyse, beispielsweise durch Palladium- oder Kupferkatalyse. Bei der Kupferkatalyse (Literatur, s. Synlett. 2002, 427) werden Lösungsmittel wie Dioxan oder Dimethylformamid bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise 120°C benutzt. Als Base benutzt man Kaliumphosphat oder auch Cäsiumkarbonat. Etylendiamin ist zur Komplexierung des als Katalysator verwendeten Kupfer(I)jodids vorteilhaft. Eine Anwendung von Druck ist nicht schädlich. Bei Palladiumkatalyse kann man sowohl Palladium (II)-Salze wie Palladium(II)acetat als auch Palladium(0) komplexe wie Palladium(0)<sub>2</sub>dibenzylidenaceton<sub>3</sub> (Literatur s. JACS 2002, 6043, THL 1999, 2035, Org. Lett 2001, 2539, THL 2001, 4381 oder THL 2001, 3681). Als Lösungsmittel werden Toluol, Dioxan oder Dimethylformamid bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise um 100°C benutzt. Als Co-Ligand werden BINAP, DPPF oder Xanthphos benutzt. Es ist auch eine Base nötig. Dafür greift man auf Cäsiumkarbonat, Kaliumphosphat oder auch Natrium-t-butylat. zurück. Diese Bestandteile können verschieden kombiniert werden.

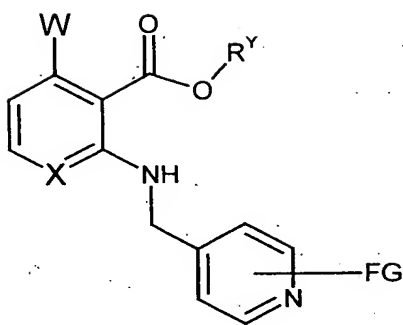
Die Herstellung der Pyridinamine aus den entsprechenden 2-Halopyridinen erfolgt in Lösungsmitteln wie Pyridin oder in protischen polaren Lösungsmitteln wie Ethylenglykol bei Temperaturen bis 200°C. Eine Katalyse durch Kupfer(I)-Salze kann für die Reaktion förderlich sein. Die Anwendung von Druck ist im Fall der Umsetzung von niedrig siedenden Aminen zwingend nötig, kann aber auch bei den übrigen Aminen vorteilhaft angewandt werden.

Die Etherspaltung gelingt nach bekannten Methoden beispielsweise durch Umsetzung mit Bortribromid in inerten Lösungsmitteln wie Methylenchlorid bei Temperaturen von  $-78^{\circ}\text{C}$  bis Raumtemperatur, vorzugsweise bei  $-78^{\circ}\text{C}$ .

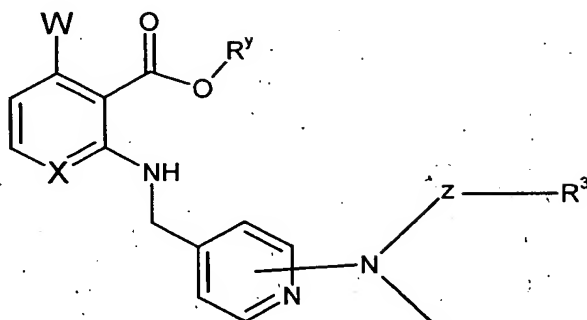
Die Verbindungen der allgemeinen Formeln II, IIa und III



(II),



(IIa) und



(III),

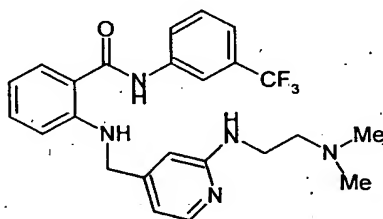
- 5 in denen A, B, D, E, Q, W, X, Y, Z, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und M für Halogen, FG für eine Fluchtgruppe wie z.B. Halogen, O-Triflat, O-Mesylat, O-Tosylat oder Sulfon und R<sup>y</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder Wasserstoff stehen, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I
- 10 dar und sind somit ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

## Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese  
5 Beispiele zu beschränken.

### Beispiel 1.0

Herstellung von 2-[[2-(2-Dimethylamino-ethylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-  
10 amino}-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid

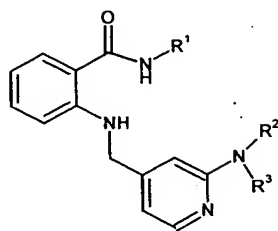


90 mg (0,2 mMol) 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-  
15 phenyl)-benzamid werden in 3 ml Pyridin gelöst und mit 1 ml N,N-Dimethyl-  
aminoethylamin versetzt und in einem Druckgefäß 5 Stunden auf 200 °C  
Badtemperatur erhitzt. Nach Abkühlen wird eingeeengt und man erhält 90 mg 2-  
[[2-(2-Dimethylamino-ethylamino)-pyridin-4-ylmethyl]-amino}-N-(3-  
trifluoromethyl-phenyl)-benzamid.

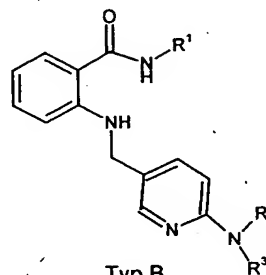
20

Schmelzpunkt: 100°C

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:



Typ A

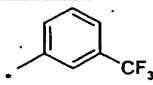
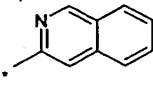
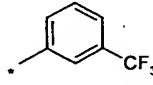
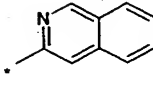
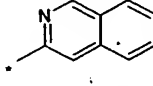
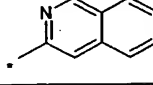
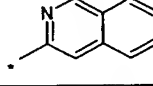
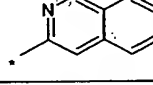
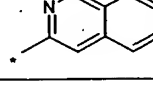


Typ B

5

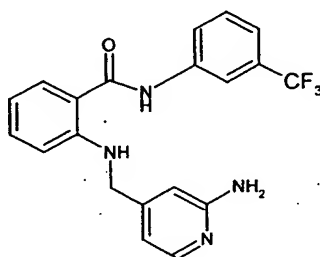
Bsp.-Nr.	Typ	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
1.1	A	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	H		430,5	
1.2	A	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	H		413,5	130-132
1.3	A	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	H		444,5	148
1.4	A	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH	H		458,5	124
1.5	A	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OH	H		472,5	70
1.6	A	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	H		444,5	
1.7	A		H		444,5	80
1.8	A		H		444,5	65
1.9	A		H		444,5	81



Bsp.- Nr.	Typ	R <sup>2</sup>	H <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
1.10	A	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NMe <sub>2</sub>	H		471,5	68
1.11	B	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	H		413,5	Harz
1.12	A	Phenyl	H		462,5	
1.13	A	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -			437,54	
1.14	A	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -			439,52	174
1.15	A	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -			452,56	85
1.16	A	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -			455,58	158
1.17	A	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -			487,58	
1.18	A	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -			423,52	148

## Beispiel 2.0

### Herstellung von 2-[(2-Amino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid



8,747g (19,4 mMol) 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-benzamid werden mit 175 mg Kupfer-(I)-oxyd in 150 ml Ethandiol 23 Stunden unter 10 bar Ammoniakdruck auf 80 °C im Autoklaven erwärmt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand über Kieselgel mit einem Gradienten von Essigester:Ethanol=100:0 bis 0:100 als Elutionsmittel gereinigt. Man erhält 4,15 g ( 51 % der Theorie) an 2-[(2-Amino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid vom Schmelzpunkt 64°C.

In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:

## Beispiel 2.1

### 2-[(2-Amino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-isochinolin-3-yl-benzamid

Schmelzpunkt: 202°C

## Beispiel 2.2

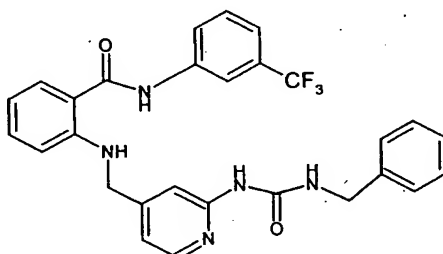
### 2-[(2-Amino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]- N-(1H-indazol-5-yl)-benzamid

MS: m/e 358

Schmpkt: 200°C

### Beispiel 3.0

#### Herstellung von 2-[[2-(3-Benzyl-ureido)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid

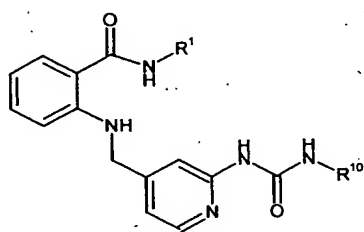


5

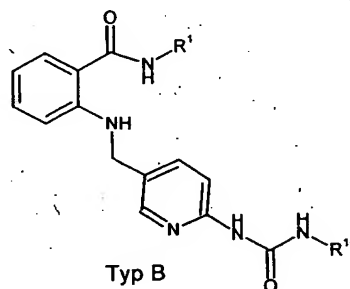
100 mg (0,26 mMol) an 2-[[2-(3-Benzyl-ureido)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid werden in 2,5 ml Methylenchlorid mit 37,9 mg (0,29 mMol) Benzylisocyanat versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen wird der Rückstand chromatographiert. Man erhält 66 mg (49% der Theorie) an 2-[[2-(3-Benzyl-ureido)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid vom Schmelzpunkt 153 °C.

10

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:



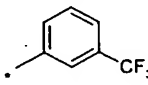
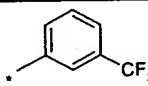
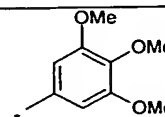
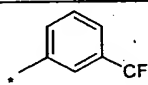
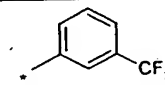
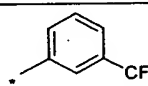
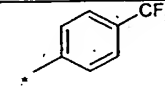
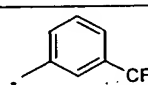
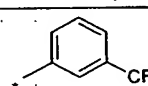
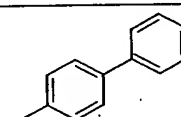
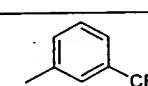
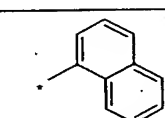
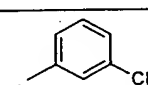
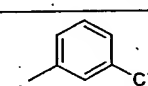
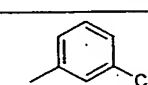
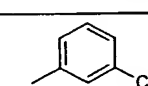
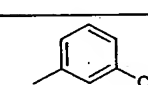

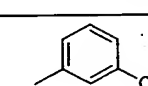
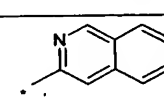
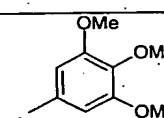
Typ A

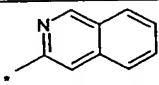
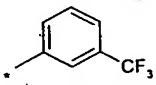
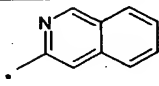
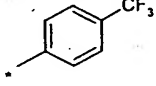
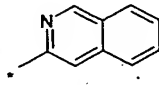
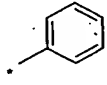
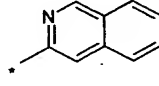
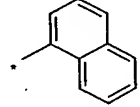
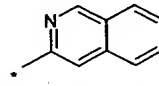
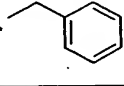
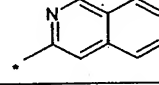
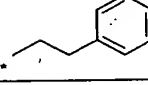
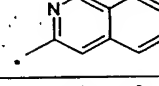
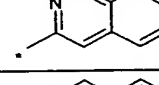
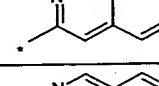
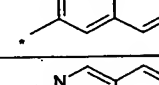
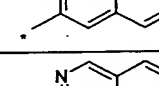
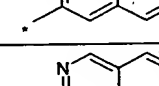
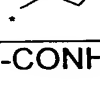
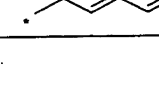


Typ B

15

Beispiel Nr.	Typ	R¹	R¹⁰	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
3.1	A		Phenyl	505,5	185
3.2	A		Ph (CH₂)₂-	533,5	76

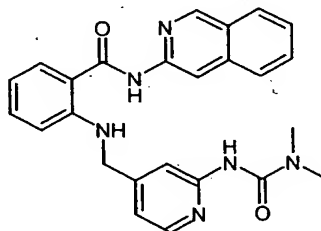
Beispiel Nr.	Typ	R <sup>1</sup>	R <sup>10</sup>	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
3.3	A		n-Butyl	485,5	84
3.4	A			595,5	206
3.5	A			573,5	186
3.6	A			573,5	211
3.7	A		Ethyl	457,5	154
3.8	A			581,6	195
3.9	A			555,5	180
3.10	A		-CH <sub>3</sub>	443,4	159
3.11	A		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	491,9	157
3.12	A		n-Propyl	471,5	80
3.13	A		i-Propyl	471,5	96
3.14	A			497,5	103
3.15	A		-CONH <sub>2</sub>	472,4	190
3.16	A			578,6	213

Beispiel Nr.	Typ	R <sup>1</sup>	R <sup>10</sup>	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
3.17	A			556,5	203
3.18	A			556,5	165
3.19	A			488,5	198
3.20	A			538,6	213
3.21	A			502,6	185
3.22	A			516,6	171
3.23	A		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	474,9	195
3.24	A		-CH <sub>3</sub>	426,5	225
3.25	A		n-Propyl	454,5	
3.26	A		i-Propyl	454,5	
3.27	A		Ethyl	440,5	
3.28	A			480,6	205
3.29	A		-CONH <sub>2</sub>	455,5	129

Die Beispiele 3.15 und 3.29 werden analog zu Beispiel 3.0 unter Verwendung von Trimethylsilylisocyanat hergestellt.

### Beispiel 3.30

#### Herstellung von 2-[[2-(3,3-Dimethyl-ureido)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-N-(3-isochinoliny)-benzamid



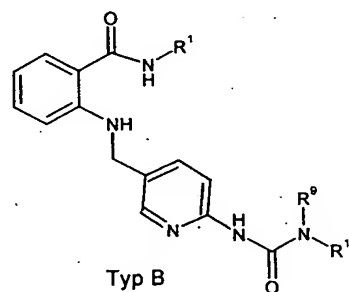
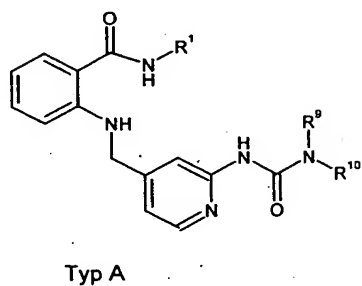
5

100 mg (0,23 mMol) 2-[(2-Brompyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-isochinoliny)-benzamid werden in 2 ml Dioxan mit 89 mg (0,28 mMol) Cäsiumkarbonat, 61 mg (0,69 mMol) N,N-Dimethylharnstoff, 4,7 mg (0,0046 mMol) Dipalladium-tri benzyldenacetone und 7,9 mg (0,014 mMol) Xanthphos unter Schutzgas und Feuchtigkeitsschluss 9 Stunden auf 100 °C Badtemperatur erwärmt. Es wird dann mit 20 ml Methylenchlorid versetzt, abgesaugt und eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Essigester als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 24 mg (24 % der Theorie) 2-[[2-(3,3-Dimethyl-ureido)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-N-(3-isochinoliny)-benzamid.

15

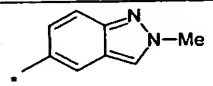
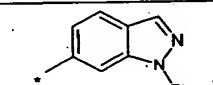
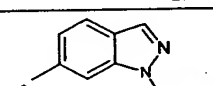
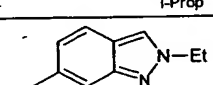
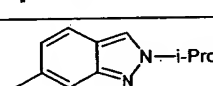
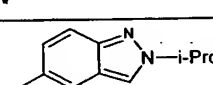
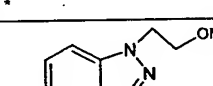
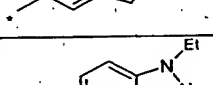
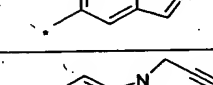
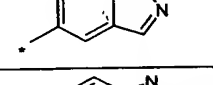
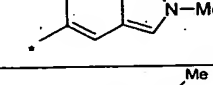
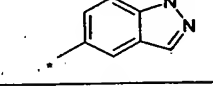
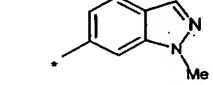
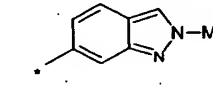
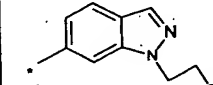
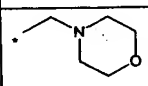
(MS (CI): 441 (M<sup>+</sup>+H))

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

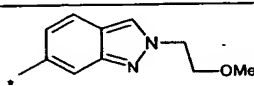
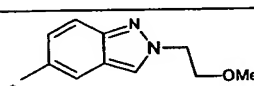
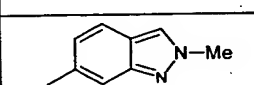
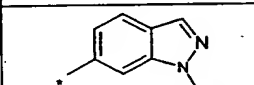
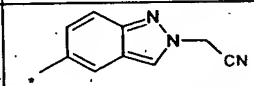
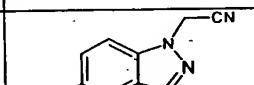
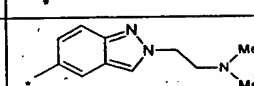


5

Beispiel Nr.	Typ	R <sup>1</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
3.31	A		H	H	412,5	222
3.32	A		H	H	429,4	
3.33	A		Me	H	415,46	
3.34	A		Me	H	415,46	110-113
3.35	A		Me	H	429,48	230-232
3.36	A		Me	H	429,48	130-133
3.37	A		Me	H	457,54	
3.38	A			H	455,52	
3.39	A			H	455,52	
3.40	A		Me	Me	443,51	

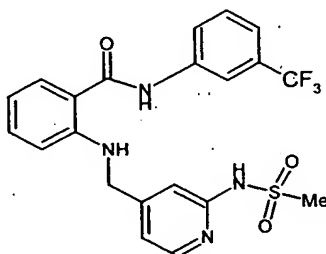
Beispiel Nr.	Typ	R <sup>1</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
3.41	A		Me	Me	443,51	
3.42	A		Me	H	443,51	
3.43	A		Me	H	457,54	
3.44	A		Me	H	443,51	
3.45	A		Me	H	457,54	
3.46	A		Me	H	457,54	
3.47	A		Me	H	473,53	199,5
3.48	A		Me	H	443,51	208,8
3.49	A		Me	H	453,50	242
3.50	A		Me	H	429,48	m/e 429
3.51	A		Me	H	429,48	205,1
3.52	A		cycl.Prop	H	455,52	192
3.53	A		cycl.Prop	H	455,52	216
3.54	A		Me	H	473,53	247
3.55	A			H	499,57	



Beispiel Nr.	Typ	R <sup>1</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
3.56	A		Me	H	473,53	
3.57	A		Me	H	473,53	
3.58	B		Me	H	429,48	
3.59	B		Me	H	429,48	
3.60	A		Me	H	454,48	
3.61	A		Me	H	454,48	
3.62	A		Me	H	486,53	

# Beispiel 4.0

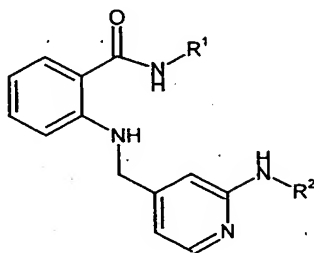
## Herstellung von 2-[(2-Methansulfonylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid



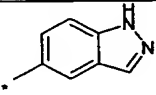
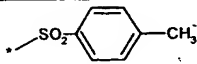
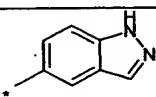
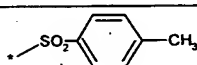
5

90 mg (0,2 mMol) 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid und 23 mg (0,24 mMol) Methansulfonsäureamid werden in 5 ml Dioxan vorgelegt und nacheinander mit 4 mg (0,02 mMol) Kupfer-(I)-jodid ,  
 10 85 mg (0,4 mMol) Kaliumphosphat und 2 mg (0,02 mMol) Ethylendiamin versetzt. Nach 1 Stunde Rühren bei 120 °C Badtemperatur wird mit 20 ml Wasser verdünnt und eingengt. Es wird dann mit Ammoniak alkalisch gestellt und dreimal mit je 25 ml Essigester ausgeschüttelt. Die gesammelte organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingengt. Der  
 15 Rückstand wird mit Essigester und wenig Hexan kristallin gerührt und abgesaugt. Man erhält 24 mg (26 % der Theorie) an 2-[(2-Methanesulfonyl-amino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-benzamid vom Schmelzpunkt 214,5°C.

In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:

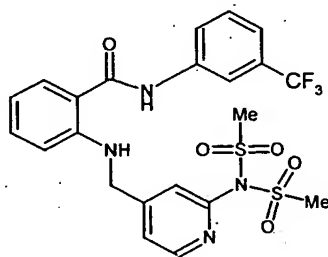


Beispiel Nr.	R¹	R²	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
4.1			526,54	259,2
4.2			541,55	>300
4.3			610,53	248,6
4.4		-SO₂CF₃	518,44	238,9
4.5		-SO₂CH₃	447,52	m/e: 447
4.6			562,52	252,5
4.7			598,64	231
4.8			567,01	255,2
4.9			550,06	234,7
4.10			540,56	245,7
4.11			540,56	194,8

Beispiel Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
4.12			498,57	256
4.13			512,59	219

# Beispi I 5.0

## Herstellung von 2-[(2-Bismethansulfonylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]- N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-benzamid



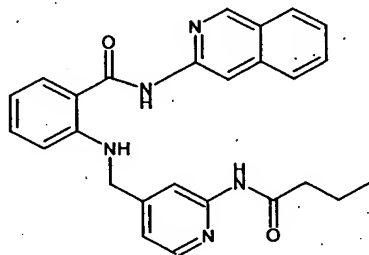
193 mg (0,5 mMol) 2-[(2-Amino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid werden in 3 ml Dichlormethan mit 69 mg (0,6 mMol) Methansulfonsäurechlorid und 61 mg (0,6 mMol) Triethylamin versetzt und 1,5 Stunden zusammen bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird einmal mit verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird über eine Flash-Chromatographie (5 g Isolute) mit einem Gradienten von Cyclohexan: Essigester=100:0 bis 50:50 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 80 mg (30 % der Theorie) an 2-[(2-Bismethanesulfonylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-benzamid als Harz.

(MS: m/e 542)

## Beispiel 6.0

### Herstellung von 2-[(2-Butyrylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-isochinoliny)-benzamid

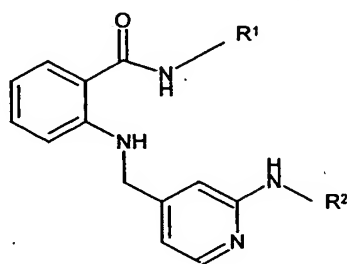
5



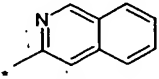
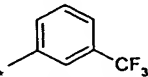
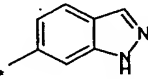
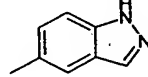
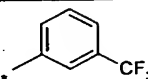
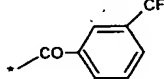
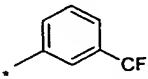
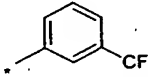
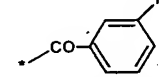
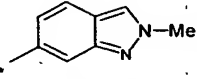
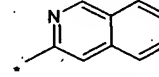
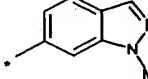
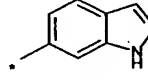
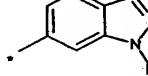
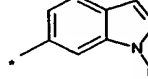
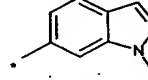
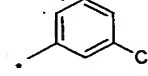
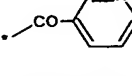
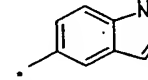
- 100 mg (0,23 mMol) 2-[(2-Brompyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-isochinoliny)-benzamid werden in 1 ml Dioxan mit 89 mg (0,28 mMol) Cäsiumkarbonat, 24 mg (0,69 mMol) Butyramid, 4,7 mg (0,0046 mMol) Dipalladium-tribenzyliden-aceton und 7,9 mg (0,014 mMol) Xanthphos und unter Schutzgas und Feuchtigkeitsschluss 25 Stunden auf 90 °C Badtemperatur erwärmt. Es wird dann mit 20 ml Methylenchlorid versetzt, abgesaugt und eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel zunächst mit Hexan, dann mit
- 15 Hexan:Essigester=8:2 und dann mit Hexan:Essigester=1:1 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 45 mg (42 % der Theorie) an 2-[(2-Butyrylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-isochinoliny)-benzamid vom Schmelzpunkt 173 °C.

20

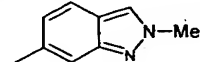
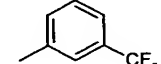
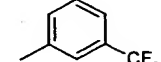
In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:



Beispiel Nr.	R¹	R²	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
6.1		-CON-Prop	456,47	168
6.2		-COMe	411,46	220
6.3		-COEt	425,49	183
6.4		-CON-Bu	453,54	167
6.5			437,50	218
6.6			549,63	212
6.7			453,54	112
6.8			529,64	219
6.9			523,59	215
6.10		-COT-Bu	453,54	91
6.11			546,59	111

Beispiel Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
6.12		-COOEt	441,50	185
6.13		COMe	428,41	185
6.14		CO-cycl.Prop	426,48	210-212
6.15		CO-cycl.Prop	426,48	127-128
6.16			558,48	
6.17		COPh	490,48	
6.18			508,47	
6.19		CO-cycl.Prop	440,51	114-115
6.20		CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OH	469,54	136
6.21		-COOEt	444,49	205-210
6.22		-COOEt	430,47	
6.23		CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (i-Prop)	472,55	187
6.24		CO <sub>2</sub> (i-Prop)	458,52	204
6.25		CO-cycl.Prop	440,51	105-107
6.26			491,47	
6.27		COOEt	430,47	213



Beispiel Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
6.28		COOEt	444,49	194-196
6.29		CO-cycl-Prop	545,45	213
6.30		CO-t-Bu	470,49	155

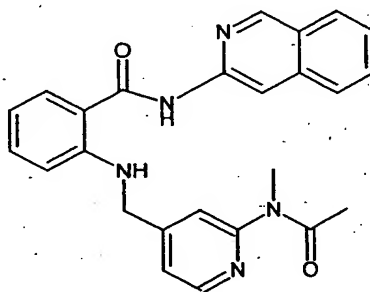
5

### Beispiel 6.31

In analoger Weise wird hergestellt:

2-[[2-(Acetyl-methyl-amino)-pyridin-4-ylmethyl]-amino}-N-isoquinolin-3-yl-  
benzamid

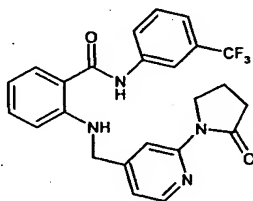
10



Schmelzpunkt 71°C

## Beispiel 7.0

### Herstellung von 2-[[2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid



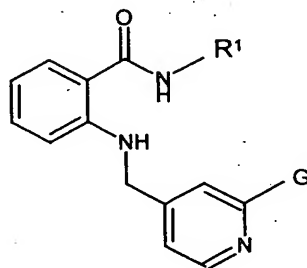
5

156 mg (0,5 mMol) 2-[[2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-benzoesäure werden in 5 ml Dimethylformamid mit 0,12ml (1mMol) 3-Aminobenzotrifluorid, 228 mg (0,6 mMol) HATU ( N-Dimethylamino-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]pyridin-1-ylmethylen]-N-methylmethan ammoniumhexafluorophosphat-N-oxid ) und 0,14 ml N-Methylmorpholin versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Essigester verdünnt und nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogenkarbonatlösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, filtiert und  
 15 eingeengt. Der Rückstand wird über Isolute mit als Laufmittel chromatographiert. Man erhält 95 mg (42% der Theorie) an 2-[[2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-benzamid.

(MS: m/e 454)

20

In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:



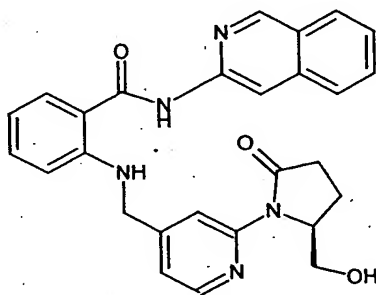
R², R³, Y und Z = G

Beispiel Nr.	R¹	G	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
7.1			439,5	189°C
7.2			455,4	m/e 455
7.3			469,5	209
7.4			438,5	154
7.5			435,5	217,3
7.6			426,48	195-200
7.7			426,48	105-110

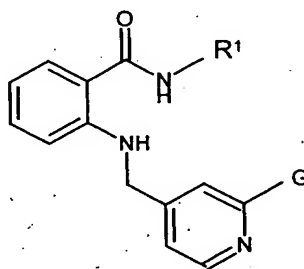
# Beispiel 8.0

In zu Beispiel 6.0 analoger Verfahrensweise wird hergestellt:

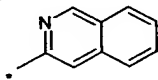
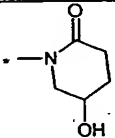
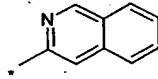
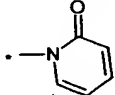
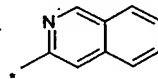
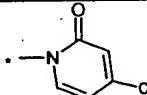
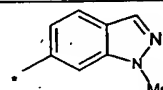
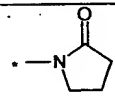
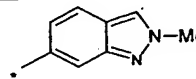
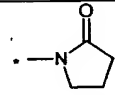
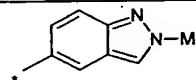
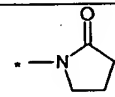
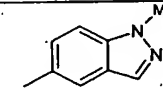
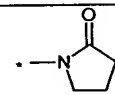
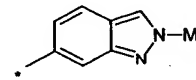
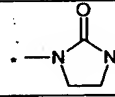
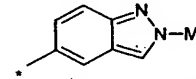
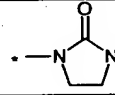
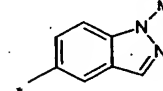
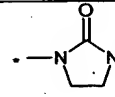
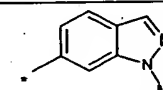
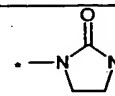
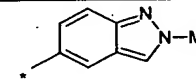
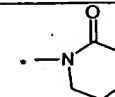
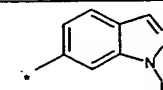
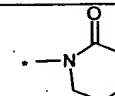
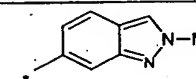
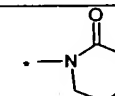
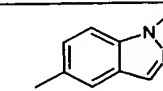
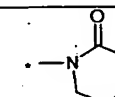
- 5 2-[[2-(2-Hydroxymethyl-5-oxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino}-N-isoquinolin-3-yl-benzamid

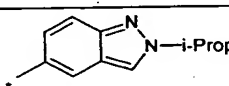
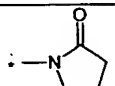
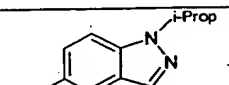
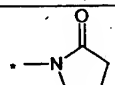


- 10 In analoger Weise dazu werden hergestellt:



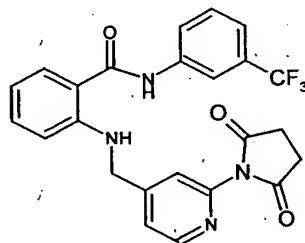
Beispiel Nr.	R <sup>1</sup>	G	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
8.1			467,53	98°C
8.2			467,53	76°C

Beispiel Nr.	R <sup>1</sup>	G	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
8.3			467,53	95°C
8.4			447,50	86°C
8.5			481,94	186°C
8.6			440,51	196-198
8.7			440,51	100 (Zers.)
8.8			440,51	159
8.9			440,51	
8.10			441,49	
8.11			441,49	
8.12			441,49	
8.13			441,49	
8.14			454,33	
8.15			454,33	
8.16			454,33	
8.17			454,33	

Beispiel Nr.	R <sup>1</sup>	G	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
8.18			468,56	
8.19			468,56	

### Beispiel 9.0

Herstellung von 2-[[2-(2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid



193 mg (0,5 mMol) an 2-[(2-Amino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid werden in 20 ml Dichlormethan mit 0,21ml (1,5 mMol) Triethylamin versetzt und bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 93 mg (0,6 mMol) Bernsteinsäuredichlorid in 3 ml Methylenchlorid versetzt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird mit Methylenchlorid verdünnt und nacheinander mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogenkarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Anschliessend wird die organische Phase getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird über Isolute (Fa. Separtis) mit einem Gradienten von Methylenchlorid:Ethanol= 100:0 bis 95:5 chromatographiert. Man erhält 120mg (51% der Theorie) an 2-[[2-(2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid.

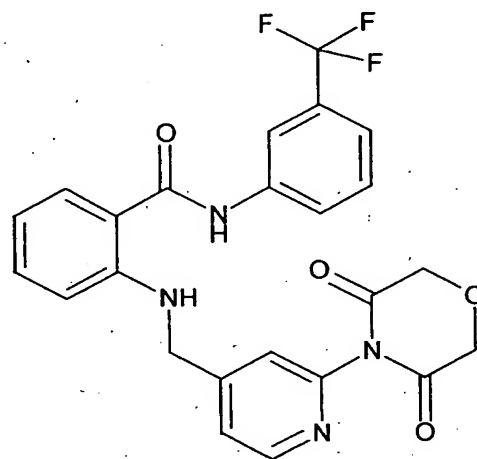
(MS: m/e 468)

In analoger Verfahrensweise wird hergestellt:

### Beispiel 9.1

5

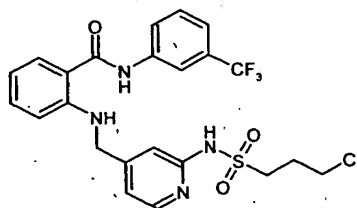
2-[[2-(3,5-Dioxo-morpholin-4-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-benzamid



Schmelzpunkt 201,9°C

# Beispiel 10.0

## Herstellung von 2-[(2-(3-Chlorpropansulfonylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid



5

135 mg (0,35 mMol) 2-[(2-Amino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid werden in 10 ml Dichlormethan mit 62 mg (0,35 mMol) 3-Chlorpropansulfonsäurechlorid und 49 µl (0,35 mmol) Triethylamin versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird über eine Flash-Chromatographie (5 g Isolute) mit einem Gradienten von Dichlormethan: Ethanol=100:0 bis 90:10 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 67 mg (36 % der Theorie) an 2-[(2-(3-Chlorpropansulfonylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-benzamid.

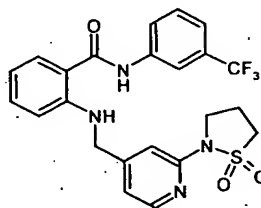
15

(MS (CI): 491 (100 %,  $M^+ + H - HCl$ ))



## B ispiel 11.0

Herstellung von 2-[[2-(1,1-Dioxo-1 $\lambda^6$ -isothiazolidin-2-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid



5

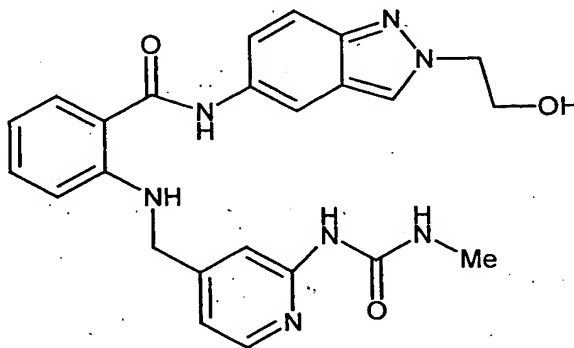
58 mg (0,11 mMol) 2-[[2-(3-Chlorpropansulfonylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid werden in 5 ml Ethanol suspendiert und mit 5 mg Natriumhydrid (55 % in Mineralöl) versetzt. Die Mischung wird  
10 1 Stunde am Rückfluss erhitzt, mit 10 ml Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die wässrige Phase wird mit Natriumsulfat gesättigt und durch Rühren mit Ethylacetat über Nacht nochmals extrahiert. Nach dem Einengen der vereinigten Extrakte erhält man 50 mg (93 % der Theorie) 2-[[2-(1,1-Dioxo-1 $\lambda^6$ -isothiazolidin-2-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-  
15 benzamid.

(MS (CI): 491 (100 %, M<sup>+</sup>+H))

# Beispiel 12.0

***N*-[2-(2-Hydroxy-ethyl)-2*H*-indazol-5-yl]-2-[[2-(3-methyl-ureido)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-benzamid**

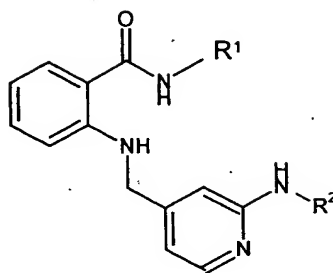
5



50mg (0,11mMol) *N*-[2-(2-Methoxy-ethyl)-2*H*-indazol-5-yl]-2-[[2-(3-methyl-ureido)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-benzamid werden in 5ml Methylenchlorid vorgelegt und unter Argon und Feuchtigkeitsausschluss bei  $-78^{\circ}\text{C}$  tropfenweise mit 0,56ml Bortribromid (1molar in Methylenchlorid) versetzt. Man rührt 15min nach, entfernt das Kältebad und rührt dann noch 2h nach. Anschliessend wird mit Wasser versetzt, das Methylenchlorid abgezogen, mit Natriumhydrogenkarbonatlösung alkalisch gestellt und zweimal mit je 15ml Essigester extrahiert. Die gesammelte organische Phase wird getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit einem Gradienten von Methylenchlorid:Ethanol=100:0 auf 90:10 als Elutionsmittel chromatographiert und man erhält 27mg *N*-[2-(2-Hydroxy-ethyl)-2*H*-indazol-5-yl]-2-[[2-(3-methyl-ureido)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-benzamid.

20

In analoger Verfahrensweise eise werden aus den entsprechenden Methoxyverbindungen hergestellt



Beispiel Nr.	R¹	R²	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
12.1			459,51	187
12.2			459,51	228
12.3			459,51	229
12.4			459,51	
12.5			459,51	220

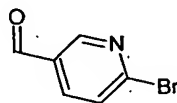
## Herstellung der Zwischenverbindung n

### Beispiel A

- 5 Soweit die Herstellung der Zwischenverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar.

#### Stufe 1

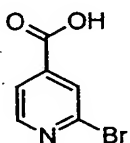
- 10 a) Herstellung von 2-Brompyridin-5-carbaldehyd



wird nach F.J.Romero-Salguerra et al.THL 40,859 (1999) hergestellt.

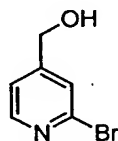
15

- b) Herstellung von 2-Brom-isonicotinsäure



- 20 160 g (0,93 mol) 2-Brom-4-methyl-pyridin werden zu 152 g (0,96 mol) Kaliumpermanganat in 4 l Wasser zugetropft. Anschließend wird eine Stunde unter Rückfluss gerührt, bevor noch einmal 152 g (0,96 mol) Kaliumpermanganat zugegeben werden. Nach zwei weiteren Stunden des Nachrührens unter Rückfluss wird heiß über Celite abgesaugt und mit Wasser  
25 gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird auf die Hälfte eingengt und mit konzentrierter Salzsäure auf pH 2 eingestellt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und bei 70 °C im Vakuum getrocknet. Es fallen 56,5 g weißes Festprodukt an.

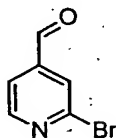
# Herstellung von 2-Brom-4-hydroxymethyl-pyridin



- 5 Zu 56,5 g (280 mmol) 2-Brom-isonicotinsäure in 1,2 l THF werden 30,2 ml (295 mmol) Triethylamin zugegeben. Anschließend wird auf  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und tropfenweise mit 38,2 ml (295 mmol) Chlorameisensäureisobutylester versetzt. Nachdem eine Stunde bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  nachgerührt worden ist, wird auf  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und tropfenweise mit 590 ml (590 mmol)  $\text{LiAlH}_4$ -Lösung (1M in THF) versetzt. Nach einer Stunde des Nachrührens bei  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  lässt man auf  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  kommen. Es werden 600 ml 50 % Essigsäure zugegeben. Über Nacht wird bei Raumtemperatur gerührt. Die unlöslichen Bestandteile werden abgesaugt, und das Filtrat wird eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Hexan und Hexan/Essigester 1:1 gereinigt. Es fallen 28,0 g weißes erstarrendes Öl an.

15

## Herstellung von 2-Brom-4-formyl-pyridin:

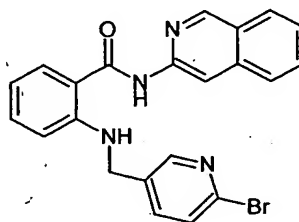


- 20 Zu 28,0 g (148,9 mmol) 2-Brom-4-hydroxymethyl-pyridin in 500 ml Dichlormethan werden 149 g (1714 mmol) Braunstein in 6 Stunden zudosiert. Anschließend wird 48 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Es wird über Celite abgesaugt und eingengt. Es fallen 16,4 g erstarrendes weißes Öl an.
- 25 2-Brom-4-formyl-pyridin kann auch nach THL 42, 6815 (2001) aus 2-Brom-4-Picolin in 2 Stufen hergestellt werden.

## Stufe 2

Herstellung von 2-[(6-Brom-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-*N*-isochinolin-3-yl-

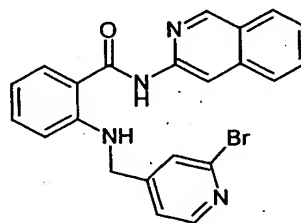
5 benzamid



- 3,46 g (13,17 mMol) 2-Amino-*N*-isochinolin-3-yl-benzamid werden in 50 ml Methanol vorgelegt, mit 1,5 ml Eisessig sowie 2,45 g (13,17 mMol) 2-Brompyridin-5-carbaldehyd versetzt und für 24 Stunden unter Argon und
- 10 Feuchtigkeitsschluss bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird mit 828 mg (13,17 mMol) Natriumcyanoborhydrid versetzt und weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen unter Vakuum wird der Rückstand in verdünnter Natriumhydrogenkarbonatlösung aufgenommen und abgesaugt. Der erhaltene Rückstand wird in wenig Essigester ausgerührt und nochmals
- 15 abgesaugt. Der dabei erhaltene Rückstand wird über Kieselgel mit Hexan:Essigester=1:1 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 3,27 g (57 % der Theorie) 2-[(6-Bromo-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-*N*-isochinolin-3-yl-benzamid.

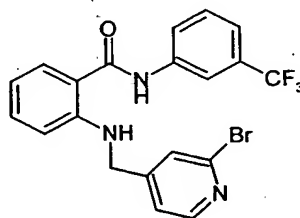
In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:

**2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-isochinolin-3-yl-benzamid**



5

**2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid**

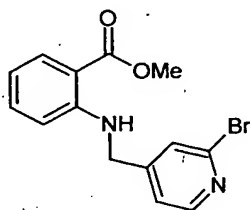


10

## Beispiel B

### 1. Stufe

#### 5 Herstellung von 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-benzoesäure-methylester



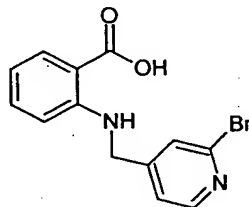
- 10 6,04 g (40 mmol) Anthranilsäuremethylester in 600 ml Methanol werden mit 3,2 ml Essigsäure und 7,4 g (40 mmol) 2-Brompyridin-4-carbaldehyd versetzt und bei 40° C über Nacht gerührt. Hierauf werden 3,8 g (60 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugefügt und bei 40° C über Nacht gerührt. Es werden nochmals 3,8 g (60 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und übers
- 15 Wochenende bei 40° C gerührt. Es wird mit Wasser versetzt und weitgehend eingeeengt. Die wässrige Phase wird mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit einem Gradienten aus Hexan und Hexan/Essigester 1:3 und Hexan/Essigester 1:1 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 10,0
- 20 g (78 % der Theorie) 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-benzoesäure-methylester als farbloses Öl.



## Beispiel C

### 1. Stufe

#### 5 Herstellung von 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-benzoesäure

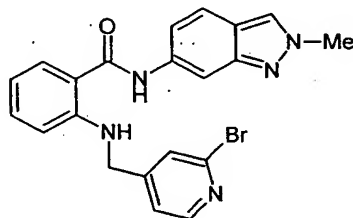


10,0 g (31,2 mmol) 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-benzoesäure-  
 10 methylester werden in 290 ml Ethanol gelöst und mit 31,2 ml 2 M Natronlauge  
 versetzt. Nachdem über Nacht bei Raumtemperatur gerührt worden ist, wird das  
 Ethanol abgezogen, und die wässrige Phase wird mit Essigester ausgeschüttelt.  
 Die wässrige Phase wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Der gebildete  
 Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Es fallen 5,93 g (62 %) 2-[(2-  
 15 Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-benzoesäure in Form eines weißen Feststoffes  
 an.

## 2. Stufe


### Herstellung von 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(2-methyl-2H-indazol-6-yl)-benzamid

5

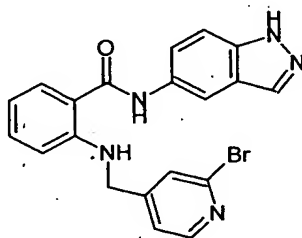


0,500 g (1,6 mmol) 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-benzoesäure, 0,471 g  
 10 (3,2 mmol) 2-Methyl-2H-indazol-6-ylamin, 0,4 ml (3,68 mmol) N-Methylmorpholin und 0,729 g (1,92 mmol) O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU) in 25 ml Dimethylformamid werden 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Dimethylformamid wird im Ölpumpenvakuum abgezogen. Der verbleibende Rückstand wird in  
 15 gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen. Es wird dreimal mit Essigester extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit einem Gradienten aus Hexan:Aceton=100:0 bis 50:50 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 0,669 g (96 % der Theorie) 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(2-methyl-2H-indazol-6-yl)-benzamid in Form eines beigen  
 20 Schaums.

**2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(1-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-benzamid**

Cn1cnc2cc(ccc2c1)NC(=O)c3ccccc3NCc4ccc(Br)cn4

**2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(1*H*-indazol-5-yl)-benzamid**

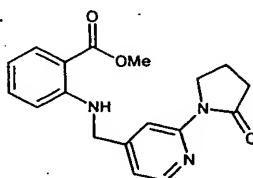


15

## B ispiel D

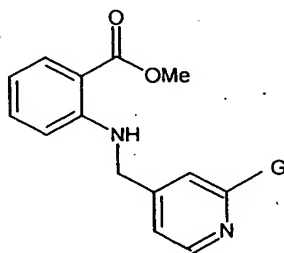
### Stufe 1

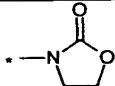
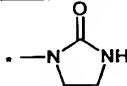
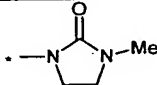
### Herstellung von 2-[[2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-benzoesäuremethylester



- 870 mg (2,78 mMol) 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-benzoesäuremethylester, 53 mg (0,28 mMol) Kupfer (I) jodid, 1,126g (5,5 mMol) Kaliumphosphat und 0,26 ml (3,6 mMol) Pyrrolidin-2-on werden in 15 ml Dioxan 8 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von Wasser wird das Dioxan im Vakuum abdestilliert, mit ca. 12%iger Ammoniaklösung alkalisch gestellt und mehrfach mit Essigester ausgeschüttelt. Die gesammelte Essigesterphase wird gewaschen, getrocknet filtriert und eingeeengt. Als Rückstand erhält man 700 mg (77% der Theorie) an 2-[[2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-benzoesäuremethylester als Rohprodukt, der ohnen weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wird.

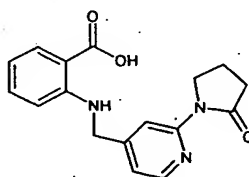
-59



G	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
	327,3	
	326,4	
	341,4	

5

10

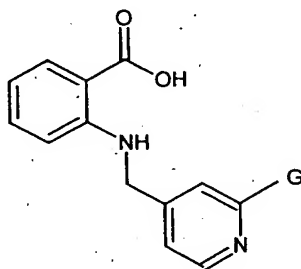


15

wässrige Phase wird mit 5 ml 1-mol. Zitronensäurelösung versetzt und über Nacht gerührt. Die feste Fällung wird abgesaugt und scharf getrocknet. Man erhält 600 mg 2-[[2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-4-ylmethyl]-amino]-benzoesäure, die als Rohprodukt in die nächste Stufe eingesetzt wird.

5

In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:



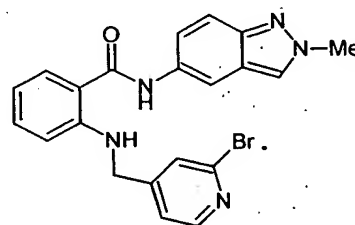
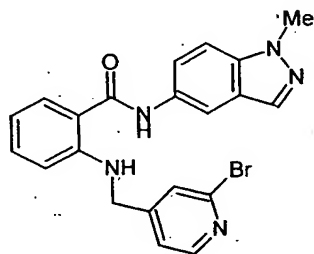
10

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Y und Z = G

G	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
	313,3	
	312,3	
	326,4	

# B ispiel E

Herstellung von 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yl)-benzamid und 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(2-methyl-2*H*-indazol-5-yl)-benzamid



4,22g (10mMol) 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(1*H*-indazol-5-yl)-benzamid werden in 30ml Dimethylformamid unter Eiskühlung mit 3,6g (11mMol) Cäsiumkarbonat und 0,68ml (11mMol) Methyljodid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird dann in 250ml eiskaltes Wasser eingerührt, 15 min. weitergerührt und abgesaugt. Der Filterkuchen wird scharf getrocknet und über Kieselgel mit einem Gradienten von Essigester:Hexan=1:1 bis 100:0 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 1,79g (41% d.Th.) an 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yl)-benzamid vom Schmelzpunkt 173,8°C sowie 830mg (19%d.Th.) an 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(2-methyl-2*H*-indazol-5-yl)-benzamid vom Schmelzpunkt 183,8°C.

In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:

- 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(1-isopropyl-1*H*-indazol-5-yl)-benzamid,
- 5 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(2-isopropyl-2*H*-indazol-5-yl)-benzamid
- 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(1-ethyl-1*H*-indazol-5-yl)-benzamid,
- 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(2-ethyl-2*H*-indazol-5-yl)-benzamid,
- 10 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(1-[2-methoxyethyl]-1*H*-indazol-5-yl)-benzamid,
- 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(2-[2-methoxyethyl]-2*H*-indazol-5-yl)-benzamid,
- 15 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(1-[cyanomethyl]-1*H*-indazol-5-yl)-benzamid,
- 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(2-[cyanomethyl]-2*H*-indazol-5-yl)-benzamid,
- 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(1-[2-dimethylaminoethyl]-1*H*-indazol-5-yl)-benzamid,
- 20 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(2-[2-dimethylaminoethyl]-2*H*-indazol-5-yl)-benzamid,
- 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(1-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-benzamid,
- 25 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(2-methyl-2*H*-indazol-6-yl)-benzamid,
- 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(1-isopropyl-1*H*-indazol-6-yl)-benzamid,
- 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(2-isopropyl-2*H*-indazol-6-yl)-benzamid,
- 30 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(1-ethyl-1*H*-indazol-6-yl)-benzamid,



2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(2-ethyl-2*H*-indazol-6-yl)-

benzamid, 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(1-[2-methoxyethyl]-1*H*-indazol-6-yl)-benzamid,

5 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(2-[2-methoxyethyl]-2*H*-indazol-6-yl)-benzamid,

2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(1-[cyanomethyl]-1*H*-indazol-6-yl)-benzamid und

2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(2-[cyanomethyl]-2*H*-indazol-6-yl)-benzamid.

10 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(1-[2-dimethylaminoethyl]-1*H*-indazol-6-yl)-benzamid und

2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(2-[2-dimethylaminoethyl]-2*H*-indazol-6-yl)-benzamid,

Die nachfolgenden Anwendungsbeispiele erläutern die biologische Wirkung und Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen ohne diese auf die Beispiele zu beschränken.

5

### Für die Versuche benötigte Lösungen

#### Stammlösungen

Stammlösung A: 3mM ATP in Wasser pH 7,0 (-70°C)

10 Stammlösung B: g-33P-ATP 1mCi/ 100µl

Stammlösung C: poly-(Glu4Tyr) 10mg/ ml in Wasser

#### Lösung für Verdünnungen

15 Substratlösemittel: 10mM DTT, 10 mM Manganchlorid, 100 mM  
Magnesiumchlorid

Enzymlösung: 120 mM Tris/ HCl, pH 7,5, 10 µM Natriumvanadiumoxid

20

## Anwendungsbeispiel 1

### Hemmung der KDR- und FLT-1 Kinaseaktivität in Gegenwart der erfindungsgemäßen Verbindungen

5

In einer spitz zulaufenden Mikrotiterplatte (ohne Proteinbindung) werden 10 µl Substratmix (10µl Vol ATP Stammlösung A + 25µCi g-33P-ATP (ca. 2,5 µl der Stammlösung B) + 30µl poly-(Glu4Tyr) Stammlösung C + 1,21ml

Substratlösemittel), 10 µl Hemmstofflösung (Substanzen entsprechend den Verdünnungen, als Kontrolle 3% DMSO in Substratlösemittel) und 10 µl Enzymlösung (11,25µg Enzymstammlösung (KDR oder FLT-1 Kinase) werden bei 4°C in 1,25ml Enzymlösung verdünnt) gegeben. Es wird gründlich durchgemischt und bei 10 Minuten Raumtemperatur inkubiert. Anschließend gibt man 10µl Stop-Lösung (250mM EDTA, pH 7,0) zu, mischt und überträgt 10

15 µl der Lösung auf einen P 81 Phosphozellulosefilter. Anschließend wird mehrfach in 0,1M Phosphorsäure gewaschen. Das Filterpapier wird getrocknet, mit Meltilex beschichtet und im Microbetazähler gemessen.

Die IC<sub>50</sub>-Werte bestimmen sich aus der Inhibitorkonzentration, die notwendig ist, um den Phosphateinbau auf 50% des ungehemmten Einbaus nach Abzug des Leerwertes (EDTA gestoppte Reaktion) zu hemmen.

20

Die Ergebnisse der Kinase-Inhibition IC<sub>50</sub> in µM sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

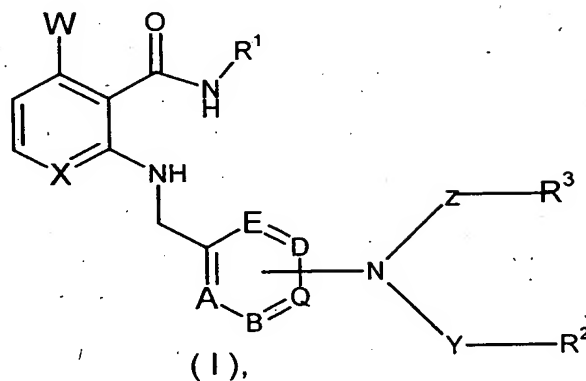
25

20 Aus dem Ergebnis ist deutlich die überlegene Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber den bekannten Verbindungen zu erkennen.

# Patentansprüche

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

5



in der

10

X

für CH oder N steht,

W

für Wasserstoff oder Fluor steht,

A, B, D,

E und Q

jeweils unabhängig voneinander für ein Stickstoff- oder Kohlenstoff-Atom stehen, wobei im Ring nur maximal zwei Stickstoffatome vorhanden sein können,

15

R<sup>1</sup>

für Aryl oder Heteroaryl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, Aralkyloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkoxy, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, Cyano-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl oder mit der Gruppe =O, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> oder -OR<sup>5</sup> substituiert sein kann, wobei das C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl gegebenenfalls auch mit der Gruppe -OR<sup>5</sup> oder -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiert sein kann,

20

Y und Z

jeweils unabhängig voneinander für eine Bindung oder für die Gruppe =CO, =CS oder =SO<sub>2</sub> stehen,

25

- 5  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für die Gruppe  $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{SO}^2\text{R}^6$ ,  $-\text{COR}^{11}$ ,  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$  oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano,  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -Alkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -Alkoxy, Hydroxy- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, Halo- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl oder mit der Gruppe  $-\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-OR}^5$ ,  $-\text{SR}^4$ ,  $-\text{SOR}^4$  oder  $-\text{SO}_2\text{R}^6$  substituiertes  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl,  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -Cycloalkyl,  $\text{C}_3\text{-C}_6$ -Cycloalkenyl, Aryl oder Heteroaryl stehen, oder
- 10  $R^2$ ,  $R^3$ , Y und Z gemeinsam mit dem Stickstoff-Atom einen 3-8 gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ring bilden, der gegebenenfalls weitere Heteroatome im Ring enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano,  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -Alkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -Alkoxy, Halo- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, Hydroxy- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl oder mit der Gruppe  $=\text{O}$ ,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{SR}^4$ ,  $-\text{SOR}^4$  oder  $-\text{SO}_2\text{R}^6$  substituiert sein kann,
- 15  $R^4$  für  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -Alkyl, Aryl oder Heteroaryl steht,
- 20  $R^5$  für Wasserstoff,  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -Alkyl,  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -Cycloalkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -Alkoxy, Halo- $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -Alkyl oder Halo- $\text{C}_3\text{-C}_6$ -Cycloalkyl steht,
- 25  $R^6$  für Wasserstoff,  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -Alkyl, Halo- $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -alkyl, Aryl oder Heteroaryl oder für die Gruppe  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$  steht, wobei das Aryl oder Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -Alkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy, Halogen oder Halo- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoxy substituiert sein kann,
- 30  $R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -Alkyl stehen, und
- $R^9$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ -Alkenyl, Aryl,  $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Cycloalkyl oder für die Gruppe  $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ , oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach,

5 gleich oder verschieden mit Aryl, Morpholino, Hydroxy,  
Halogen oder C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkoxy substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl  
stehen, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder  
mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder  
Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl substituiert sein kann,  
oder

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gemeinsam einen 5-8-gliedrigen Ring bilden, der weitere  
Heteroatome enthalten kann, und

10 R<sup>11</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-  
Cycloalkyl, Phenyl, Pyridyl, Biphenyl oder Naphthyl steht,  
wobei das Phenyl selbst ein- oder mehrfach, gleich oder  
verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl  
substituiert sein kann, bedeuten, sowie deren Isomeren,  
Diastereomeren, Tautomeren und Salze.

15

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1,  
in der

X für CH steht,

W für Wasserstoff steht,

20

A, B, D,

E und Q als Ring gemeinsam für Pyridyl steht,

R<sup>1</sup> für Aryl oder Heteroaryl steht, welches gegebenenfalls ein-  
der mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen,  
Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-  
Alkynyl, Aralkyloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, Cyano-  
25 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl oder mit der Gruppe =O, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> oder -OR<sup>5</sup>  
substituiert sein kann, wobei das C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl gegebenenfalls  
auch mit der Gruppe -OR<sup>5</sup> oder -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiert sein  
kann,

30

Y und Z jeweils unabhängig voneinander für eine Bindung stehen,

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für die  
Gruppe -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -COR<sup>11</sup>, -COC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, -

NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder mit der Gruppe -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>5</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-OR<sup>5</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SOR<sup>4</sup> oder -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkenyl, Aryl oder Heteroaryl stehen, oder

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Y

und Z

gemeinsam mit dem Stickstoff-Atom einen 3-8 gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ring bilden, der gegebenenfalls weitere Heteroatome im Ring enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkoxy, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl oder mit der Gruppe =O, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SOR<sup>4</sup> oder -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> substituiert sein kann,

R<sup>4</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Aryl oder Heteroaryl steht,

R<sup>5</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl oder Halo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl steht,

R<sup>6</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Aryl, Heteroaryl oder für die Gruppe -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> steht, wobei das Aryl oder Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Halogen oder Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxy substituiert sein kann,

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl stehen,

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, Aryl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl oder für die Gruppe -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Aryl, Morpholino, Hydroxy, Halogen oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl stehen, wobei das Aryl selbst gegebenenfalls ein- oder



mehrfach, gleich oder verschieden mit  $C_1-C_6$ -Alkoxy oder Halo- $C_1-C_6$ -alkyl substituiert sein kann, und für  $C_1-C_6$ -Alkyl,  $C_1-C_6$ -Alkoxy, Hydroxy- $C_1-C_6$ -alkyl,  $C_3-C_6$ -Cycloalkyl, Phenyl, Pyridyl, Biphenyl oder Naphthyl steht, wobei das Phenyl selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit  $C_1-C_6$ -Alkyl oder Halo- $C_1-C_6$ -alkyl substituiert sein kann, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Tautomeren und Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in der
- X für CH steht,
- W für Wasserstoff steht,
- A, B, D, E und Q als Ring gemeinsam für Pyridyl steht,
- $R^1$  für Phenyl, Chinoliny, Isochinoliny oder Indazolyl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy,  $C_1-C_6$ -Alkyl,  $C_2-C_6$ -Alkyl,  $C_1-C_6$ -Alkoxy, Halo- $C_1-C_6$ -alkyl oder Cyano- $C_1-C_6$ -alkyl substituiert sein kann, wobei das  $C_1-C_6$ -Alkyl gegebenenfalls auch mit der Gruppe  $-OR^5$  oder  $-NR^9R^{10}$  substituiert sein kann,
- Y und Z jeweils unabhängig voneinander für eine Bindung oder für die Gruppe  $=CO$  stehen,
- $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für die Gruppe  $-CONR^9R^{10}$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-COR^{11}$ ,  $-COC_1-C_6$ -Alkyl,  $-NR^9R^{10}$  oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit der Gruppe  $-NR^7R^8$  oder  $-OR^5$  substituiertes  $C_1-C_6$ -Alkyl oder Phenyl stehen, oder
- $R^2, R^3, Y$

und Z

gemeinsam mit dem Stickstoff-Atom einen 3-8 gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ring bilden, der gegebenenfalls weitere Heteroatome im Ring enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkoxy, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl oder mit der Gruppe =O, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SOR<sup>4</sup> oder -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> substituiert sein kann,

R<sup>5</sup>

für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht,

R<sup>6</sup>

für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Thiophenyl oder Pyridyl steht, wobei das Phenyl, Benzyl, Thiophenyl und Pyridyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Halogen oder Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy substituiert sein kann,

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup>

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl stehen,

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup>

unabhängig voneinander für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, Phenyl, Biphenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, Naphthyl oder für die Gruppe -CON<sup>7</sup>R<sup>8</sup> oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Phenyl, Morpholino, Hydroxy, Halogen oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl stehen, wobei das Phenyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl substituiert sein kann, und

R<sup>11</sup>

für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, Phenyl, Pyridyl, Biphenyl oder Naphthyl steht, wobei das Phenyl selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder Halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl substituiert sein kann, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Tautomeren und Salze.

4. Arzneimittel, umfassen mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I.

5

5. Arzneimittel gemäß Anspruch 4, zur Verwendung bei Tumor- oder Metastasenwachstum, Psoriasis, Kaposi Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Endometriose, Crohns disease, Hodgkins disease, Leukämie, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotischen Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes, Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, Gefäßprothetik oder Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, und als Immunsuppressiva, und zur Unterstützung der narbenfreien Wundheilung, und bei Altersflecken und bei Kontaktdermatitis.

10

15

20

6. Arzneimittel gemäß Anspruch 5, zur Verwendung als VEGFR Kinase 3 - Inhibitor der Lymphangiogenese.

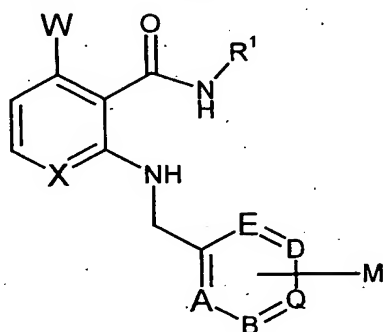
25

7. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 und Arzneimittel, gemäß den Ansprüchen 4 bis 6, mit geeigneten Formulierungen und Trägerstoffen.

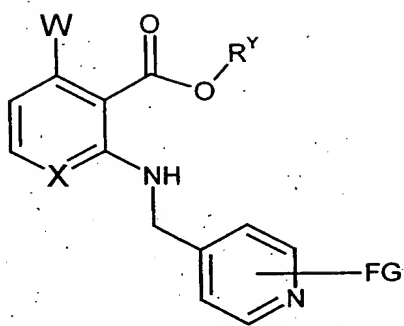
30

8. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT.
- 5 9. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in Form eines pharmazeutischen Präparats für die enteral, parenterale und orale Applikation.
- 10 10. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 bei Tumor- oder Metastasenwachstum, Psoriasis, Kaposi Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Endometriose, Crohns disease, Hodgkins disease, Leukämie, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, und als Immunsuppressiva, und zur Unterstützung der narbenfreien Wundheilung, und bei Altersflecken und bei Kontaktdermatitis.
- 15
- 20
- 25

11. Verbindungen der allgemeinen Formeln II, IIa und III

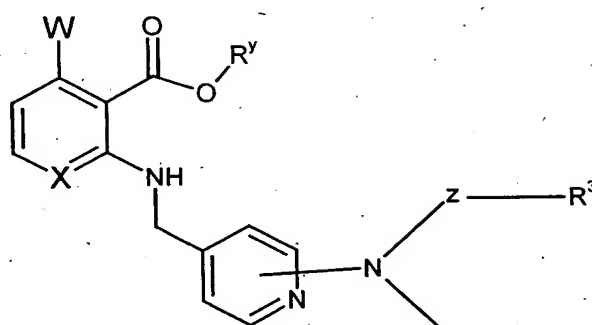


(II),



(IIa)

und



(III),

in denen A, B, D, E, Q, W, X, Y, Z,  $R^2$  und  $R^3$  die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und M für Halogen, FG für eine Flucht-gruppe wie z.B. Halogen, O-Triflat, O-Mesylat, O-Tosylat oder Sulfon und  $R^y$  für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder Wasserstoff stehen, als Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I.